



Mustafa Kemal Arslantaş,
İsmail Cinel,
Ali Günerli,

Sepsis ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

Sepsis and Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Geliş Tarihi/Received: 25.11.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 03.12.2013

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 1300-5804

Mustafa Kemal Arslantaş,
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

İsmail Cinel (✉),
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ali Günerli,
Emekli Öğretim Üyesi

E-posta: cinelismail@yahoo.com
Tel.: +90 216 327 10 10

ÖZET Sepsis ve sepsisin yol açtığı organ yetersizlikleri yoğun bakımlardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Şiddetli sepsiste, çoğunlukla miyokardiyal disfonksiyon ve vasoplejinin gözlemlendiği kardiyovasküler sistem tutulumu ve PaO₂/FiO₂ oranının azalma trendinde olduğu solunum sistemi tutulumu birliktedir. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ("Extracorporeal Membrane Oxygenation" ECMO) geleneksel tedavi ile sonuç alınamayan akut ve geri dönüşümlü akciğer veya kalp-akciğer hasarında yeterli oksijenasyonu sağlamakta işlev gören, yeni bir yaklaşım olarak günümüzde yoğun bakımlarda giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Uygulamanın, organizmanın homeostazisi ile doğrudan ilişkili ve mekanik ventilasyonun travmatik zararlarından kaçınmayı sağlayabilecek bir yöntem olması ECMO kullanımını sepsiste güncel hale getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, septic şok, akut solunum sıkıntısı sendromu, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, ekstrakorporeal yaşam desteği, miyokardiyal depresyon

SUMMARY Sepsis and sepsis related organ dysfunctions are leading causes of mortality and morbidity in intensive care units. In severe sepsis, cardiovascular system failure including myocardial dysfunction/vasoplegia and respiratory failure along with trending down of PaO₂/FiO₂ ratio are frequently present together. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) is being used more often in intensive care to maintain oxygenation in cases of acute or reversible lung injury/myocardial dysfunction which is recalcitrant to traditional therapy. Since application of ECMO provides us with a way to mitigate or avoid the traumatic effects of mechanical ventilation, it is one of the most debated issues in the relevant literature.

Key Words: Sepsis, septic shock, acute respiratory distress syndrome (ARDS), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), extracorporeal life support (ELS), myocardial depression

Giriş

Sepsis ve sepsisin yol açtığı organ yetersizlikleri yoğun bakımlardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir (1). Septik şok, klinik tablosu açısından tüm şok türleri arasında patofizyolojisi en karmaşık olanıdır. Septik şokta dolaşım yetersizliği ile birlikte sistemik inflamasyon ve koagülasyona eğilimin artması bozulmuş homeostazisin ana bileşenleridir. Böyle bir tabloda geçici bir süre ile dolaşımın mekanik olarak desteklenmesi ve oksijenasyonun sağlanmasının tedavi için zaman kazandıracığı kesindir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ("Extracorporeal Membrane Oxygenation"; ECMO) geleneksel tedavi ile sonuç alınamayan akut ve geri dönüşümlü kalp veya akciğer hasarında yeterli doku oksijenasyonu sağlamak için kullanılan yeni bir tedavi yaklaşımı olarak sepsiste gündeme girmiştir.

Derlememizde sepsiste sıklıkla birbirine eşlik eden ikili organ yetersizliklerinden; miyokardiyal disfonksiyonun eşlik ettiği kardiyovasküler sistem tutulumu ve akciğer hasarının eşlik ettiği solunum sistemi tutulumunda ECMO'nun alternatif bir ek tedavi yöntemi oluşu irdelenecektir.

Sepsis ve Septik Şok

Sepsis son dönemde, enfeksiyona karşı sistemik yanıtın yol açtığı belirli derecede organ disfonksiyonunu içinde barındıran bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (2). Sistemik yanıtın mekanizması ile ilişkili patofizyoloji "Toll" benzeri reseptörler ("Toll-like receptors"; TLRs)'in keşfi ile daha net ortaya çıkmış ve felsefik açıdan sepsisin anlaşılmasına önemli katkılar yapmıştır. Bununla birlikte immün yetersizliğin de sepsiste düşünüldüğünden daha etkin olduğunun ortaya konulması, Opal ve ekibinin önerdiği, üzerinde düşünülmesi gereken yeni tedavi algoritmasını gündeme getirmiştir (3,4).

Toll-like reseptörler kalıp tanıma reseptörlerinin ("Pattern recognition receptors"; PRRs) bir çeşididir ve doğuştan gelen immün sisteminin ("innate immunity") ilk basamağında savunma bariyeri olarak rol oynarlar. Patojenlerde, konakta bulunmayan, patojen ilişkili moleküler kalıplar ("Pathogen associated molecular patterns"; PAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır. PAMPs'lar arasında gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan Lipopolisakarit (LPS), gram pozitif bakterilerin dış membranında bulunan Lipoteikoik asit, mayaların hücre duvarlarında bulunan Mannan ve hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilerde bulunan, ancak Gram (+) bakterilerde daha kalın olan Peptidoglikanlar sayılabilir. Enfeksiyon sırasında sadece immün hücreler (monosit/makrofaj serisi) değil endotel hücreleri de patojen ilişkili moleküler kalıpları TLRs aracılığı ile tanırlar. Dolaşımda bulunan lipid bağlayıcı protein (LBP) ve hücre yüzeyinde bulunan CD14, lipopolisakarit (LPS)'leri bakteri membranından ayırarak, ligandı

MD2'ye transfer ederler ve TLR-4'ün LPS'ye bağlanmasını sağlarlar. TLR ailesinden TLR-2 ve TLR-4 PAMPs dışında bazı endojen molekülleri de ligand olarak tanıyabilirler. Bu ligandlar tehlike ilişkili moleküler kalıplar ("Danger associated molecular patterns", DAMPs) olarak adlandırılırlar. PAMPs veya DAMPs ile TLR'lerin etkileşimi sonucunda intrasellüler aynı yollar aktive olur (5). Nükleer Faktör κ B(NF- κ B) sitoplazmada bağlı bulunduğu inhibitör proteinden (I- κ B) kurtularak nükleusa geçer ve orada κ B bağımlı genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin saliverilmesi, inflamasyon ve edinilmiş immün sistemin uyarılmasına neden olur (5-7). Bu sitokinler çok sayıda reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin ve asidik metabolitlerin üretimini sağlar ve böylece nötrofil ve endotel hücrelerinin yanıtını güçlendirerek aşırı mikrovasküler hasara yol açar. Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerdeki artış immün yanıtı kontrolden çıkarır, homeostazisi bozar ve organ disfonksiyonları gelişir. En çok etkilenen organlar kalp, akciğerler ve böbreklerdir.

Sepsiste gelişen inflamatuvar-antiinflamatuvar, apoptotik-antiapoptotik, oksidan-antioksidan dengesindeki bozukluklar zaman içinde kontrol altına alınamazsa; vasküler tonusta azalma, miyokardiyal kontraktilete bozulma, endotelial disfonksiyon, inatçı vazodilatasyon, mikrosirkülasyondaki düzensizlikler ve eritrosit deformabilitesi nedenleriyle dolaşım yetersizliği tetiklenir (5-7). Dokulara oksijen sunumu bozulur, hücrelerin oksijen gereksinimi karşılanamaz ve şok tablosu gelişir. Septik şok, şiddetli kapiller kaçaktan dolayı kardiyak doluş azalması (hipovolemik şok), eş zamanlı derin bir miyokardiyal depresyonun olması (kardiyojenik şok), normal veya yüksek kardiyak debiyeye karşın doku hipoperfüzyonu bulunmasıyla (distribütif şok) çeşitli şok türlerini farklı zamanlarda içinde barındırabilir (7). Bu karmaşık ve kompleks hemodinamik bozukluk erken sıvı resusitasyonu ile düzeltilmeye çalışılır (8-10). Uygun sıvı replasmanı ile yeterli sol ventrikül dolumu sağlanmasına rağmen şiddetli hipotansiyonun devam etmesi sistemik vasküler rezistanstaki azalmaya ve/veya sepsisin indüklediği kontraktilete bozukluğuna bağlıdır (7). Bu tablo septik şokun göstergesidir ve özellikle inatçı vazopleji komponenti vazokonstriktör kullanmayı gerektirir (9,10). Periferik akımdaki düzensizlikler ("heterogeneity") sepsiste tetiklenebilmektedir. Periferdeki mikrosirkülasyon düzeyindeki denge sıklıkla sağlanamayabilmektedir ki buda organ yetersizlikleri ve mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (11,12). Bu bağlamda sepsiste, mikrosirkülasyondaki değişikliklerin erken fark edilip tedavi algoritmasının devreye sokulmasının önemi ileri sürülmüştür (13).

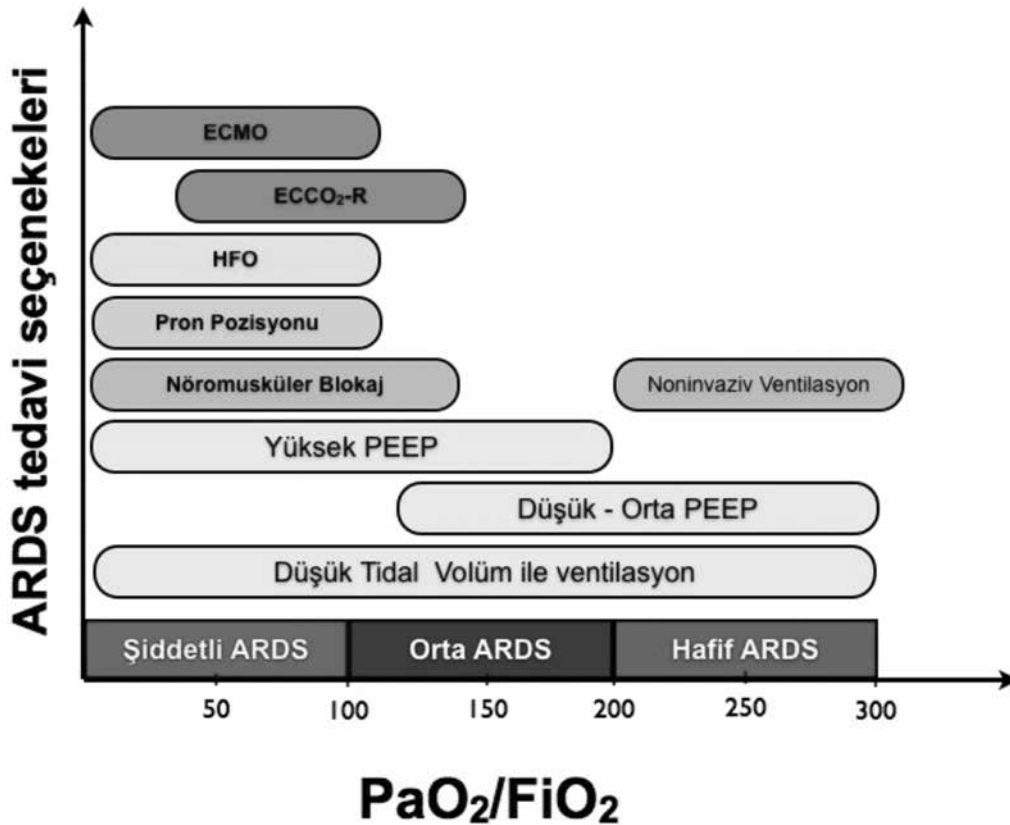
Öte yandan, akciğerler düzeyinde de sepsisin tetiklediği değişiklikler gelişmektedir; pulmoner damarlardaki endotel hasarı, kapiller kan akımındaki düzensizlikler, mikrovasküler geçirgenlikteki artma ve alveol epitel hasarı nedeniyle oluşan interstisyel ve alveolar ödem hipoksemik solunum yetersizliğine yol açar.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

("Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS")

ARDS alveolo-kapiller membranda permeabilite artışının neden olduğu non-kardiyak pulmoner ödeme karakterize hipoksemik solunum yetersizliğidir. ARDS'nin diğer önemli klinik özellikleri; akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemdir. Histopatolojik bulgular interstisyel ve alveoler hemoraji, ödem ve alveoler makrofajların varlığı olmasına rağmen en belirgin bulgu hyalin membran varlığıdır. İlk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından "Adult respiratory distress syndrome" olarak tanımlanmasından günümüze kadar çeşitli tanı kriterleri oluşturulmuş ve çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (14). 1994 yılında American European Consensus Conference (AECC) tarafından yapılan tanımlamayla hastalar PaO_2/FiO_2 oranına göre akut akciğer hasarı ("Acute Lung Injury"; ALI) ve ARDS olarak sınıflandırıldı (15). Bu sınıflamaya göre sol atriyal hipertansiyon olmaksızın akut başlangıçlı hipoksemi (arteriyel parsiyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı $[PaO_2/FiO_2] \leq 200$ mmHg) ile birlikte akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonu varlığı ARDS olarak tanımlandı. Ayrıca diğer kriterler aynı olmakla birlikte $[PaO_2/FiO_2] \leq 300$ mmHg olduğu tablo ALI olarak tanımlandı. AECC

tarafından ileri sürülen konsensüs tanımları, özellikle P/F oranı "cut-off" değeri, arteriyel kan gazı sırasında standart ventilasyon ayarlarının eksikliği ve "akut başlangıç" tanımının net olmaması ile ilgili yıllar içinde çeşitli eleştirilere maruz kalmasına rağmen yaygın olarak kabul gördü (16-18). 2011 yılı Kasım ayında Berlin'de "European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)" 24. Kongresinde ARDS'nin yeni tanımıyla ilgili "American Thoracic Society" ile birlikte ESICM'nin yaptığı çalışmalar ile önerilen tanımlama Tablo 1'de sunulmuştur (19). Önerilen yeni tanımlama ile ARDS, hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Bu sayede evrelere göre hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağı vurgulanmıştır. Örneğin; düşük tidal volüm ventilasyon, tüm ARDS evrelerinde önerilirken, ECMO, yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon ("High frequency oscillatory ventilation; HFOV"), nöromusküler blokaj, inhale nitrik oksit ve prone pozisyonu ağır ARDS hastalarına önerilmektedir (Şekil 1). ARDS'nin her aşamasında önerilen düşük tidal volüm ile ventilasyon yaygın olarak 6 ml/kg volüm ile yapılmaktadır. Bu değer altında uygulanan tidal volümlerde ise akciğer korumanın morfolojik belirteçlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (20). Ancak yeterli karbondioksit eliminasyonu sağlanmadığı durumlarda ekstrakorporeal CO_2 uzaklaştırıcılar kullanılabilir. Bein ve ark. ekstrakorporeal oksijenizasyon yardımıyla tidal volümleri 3



Şekil 1. ARDS hastalık şiddetine göre tedavi seçenekleri

ml/kg'a düşürdükleri çalışmalarında, söz konusu cihazların önemli yan etkiler oluşturmadan ciddi ARDS hastalarının tedavisinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (21). Spontan solunum aktivitesinin erken düzelmesi, ECMO tedavisinin şiddetli ARDS hastalarında olası faydalarından biri olarak ileri sürülmüştür.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu terimi ilk olarak oksijenizasyon fonksiyonu odaklı uzun vadeli ekstrakorporeal desteği tanımlamak için kullanılmıştır. ECMO konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen kardiyopulmoner yetersizliğin tedavisi için kullanılan solunum sistemine ve/veya dolaşım sistemine vücut dışı geçici yapay bir destektir. İlk başarılı uzun süreli ECMO, 1972 yılında travma sonrası solunum yetersizliği olan erişkin bir hastada yetersizliğe destek olarak kullanılmıştır (20). İlerleyen yıllarda hastalarda karbondioksit eliminasyonunu da sağladığının bulunmasıyla ilgi odağı olmuştur. Özellikle mekanik ventilasyonun oksijenizasyon ve karbondioksit eliminasyonunda yetersiz kaldığı ağır ARDS'li hastaların akciğerini barotrauma ve atelektotraumaya karşı korumak ve iyileşebilmesi için akciğeri dinlendirmek için alternatif tedavi seçeneği olarak dikkatleri üstüne çekmiştir (22).

Günümüzde kullanılan ECMO'lar kanülasyonun yapıldığı damarlara göre iki gruba ayrılır. Venoarteriyel (VA) ECMO; venöz sistemden alınan kan arteriyel sistem aracılığıyla geri verilir. Venovenöz (VV) ECMO; bir venden alınan kanın oksijenize edildikten sonra başka bir vene

pompalanması şeklindedir. Pulmoner sistemi desteklemek amacıyla kullanılır. Bu iki teknik arasındaki farklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

ECMO geleneksel tedaviye yanıt vermeyen, kişinin hayatını tehdit eden, akut ve geri dönüşümlü akciğer veya kalp-akciğer hasarında kullanılabilir. Hastaların kalp fonksiyonları normal veya normale yakın olduğu durumlarda sadece solunum desteği amacıyla VV-ECMO yeterli olurken, kalp fonksiyonlarının da bozulduğu solunum yetersizliğinde veya akut kalp yetersizliğinde VA-ECMO uygulanmalıdır.

Sepsis'te ECMO

Geçmişte sepsiste ECMO kullanımı bir kontrendikasyon olarak görülmekte ve gerekçe olarak sepsise yol açan mikroorganizmaların ECMO devrelerinde kolonize olarak dirençli bakteriyemi ve ölüme neden olabileceği ileri sürülmekteydi. Öte yandan bazı klinisyenler, sepsis ve ARDS hastalarında uygulanan mekanik ventilasyon stratejilerinin yetersiz kaldığı durumlarda ECMO kullanmaya devam etmişlerdi (23,24). 2009 yılında yayınlanan, şiddetli ARDS gelişen hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma olan "CESAR" çalışmasının sonuçları ve aynı yıllarda H1N1 gribi pandemisinde ECMO'nun yoğun bir şekilde kullanılması, tüm dikkatleri bu yöne çekmiş ve ECMO kullanımında bir dönüm noktası olmuştur (22,25). CESAR çalışmasına göre konvansiyel tedavide altı aylık sağkalım %47, ECMO ile %63 (p=0,03) bulunmuştur (22). H1N1 pandemilerinde şiddetli ARDS'li hastaların büyük çoğunluğu koruyucu mekanik

Tablo 1. ARDS Berlin Sınıflaması (16)

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

Zamanlama	Akut başlangıç, bir hafta içinde başlayan klinik veya yeni/kötüleşen solunum semptomları		
Göğüs grafisi ^a	Bilateral opasite (Efüzyon, nodül, kitle veya lobar/akciğer kollapsı ile tamamen açıklanamayan)		
Ödem nedeni	Kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile tamamen açıklanamayan solunum yetmezliği; Hiçbir risk faktörü yoksa objektif değerlendirmeye (ekokardiyografi v.b.) gereksinim vardır.		
Oksijenizasyon ^b	Hafif 200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 ve PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH ₂ O ^c	Orta 100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 ve PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	Ağır PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 ve PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
ARDS akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO ₂ parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO ₂ inspire edilen oksijen fraksiyonu, PEEP pozitif end-ekspiratuvar basınç, CPAP devamlı pozitif havayolu basıncı			

^aGöğüs X-ray yada CT scan

^bEğer rakım 1000m den yüksekse düzeltme faktörü kullanılmalı : PaO₂/FiO₂ x (barometrik basınç / 760)

^cBu hafif ARDS grubunda non-invaziv uygulanıyor olabilir

Tablo 2. VA-ECMO ve VV-ECMO arasındaki farklar

Venoarteriyel ECMO	Venovenöz ECMO
Yüksek PaO ₂ elde edilir.	Düşük PaO ₂ oluşur.
Düşük perfüzyon oranı gereklidir.	Yüksek perfüzyon oranı gereklidir.
Pulmoner dolaşımı bypass eder.	Pulmoner kan akımı devam eder.
Pulmoner arter basınçları azalır.	Mix venöz PO ₂ yükselir.
Sistemik dolaşıma yardımcı olmak için kardiyak destek sağlar.	Sistemik dolaşıma yardımcı olmak için kardiyak destek sağlamaz.
Arteriyel kanülasyon gerektirir.	Sadece venöz kanülasyon gerektirir.

ventilasyon stratejileri (6-8 ml/kg ideal vücut ağırlığına göre normalize edilmiş tidal volüm ve plato basıncının 30 cmH₂O'den düşük olması) ile tedavi edilememiş ve ECMO kullanımı gereksinimi olmuştur (24).

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören sepsis hastalarında ECMO tedavisi gerektirebilecek en yaygın klinik tanı solunum sistemi tutulumu ile birlikte olan sepsis ve septik şoktur. Mortalitesi çok yüksek olan bu iki durumda etkin tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak son derece önemlidir. Ekstrakorporeal destek, zamana karşı yapılan bu mücadelede altta yatan hastalığın tedavisi için ek zaman satın almaya yarayan bir araçtır (26). Yeterli oksijenizasyonu sağlamak için uygulanan travmatik bir mekanik ventilasyonun olası zararlarından kaçınmayı sağlayacak veya minimize edebilecek bir yöntemdir. Akciğerlerin dinlendirilmesinin yanı sıra tüm homeostazis de desteklenerek diğer organlar da korunmaktadır.

Bugüne kadar ECMO çoğunlukla septik şok sırasında çocuklarda kullanılmıştır (27). Çocuk hastalarda kardiyak destek gerektirecek derecelerde miyokardiyal depresyonun bulunması nedeniyle en çok VA-ECMO önerilmiştir (28-30). Ancak, VV-ECMO'nun seçilmiş pediatrik hastalarda; normal serum laktatı ve asidoz yokluğu hedeflerine ulaşarak sepsiste yeterli oksijen sunumunu (%80 civarında oksijen saturasyonu) sağlayabildiği gösterilmiştir (31). Pediatrik hastalarda; sepsise fizyolojik yanıt yaşa bağlı olarak değiştiğinden, hastaya göre farklı tedavi tekniklerinin uygulanması önerilmektedir. Yenidoğanda sepsise primer yanıt şiddetli hipoksemi, pulmoner hipertansiyon ve sonuçta kalp yetersizliğine yol açan pulmoner vazokonstriksiyondur (32). VV-ECMO kullanıldığında sağ ventriküle gelen oksijenize olmuş kan (potent bir pulmoner vazodilatördür) pulmoner dolaşıma geçer ve pulmoner vazokonstriksiyonu düzeltir. Bu nedenle yenidoğan döneminde ECMO kullanımı diğer yaş gruplarından daha fazladır. ECMO kullanılan yenidoğanlarda genel sağ kalım %80'lere ulaşmıştır (28). İnfantlarda sepsise ilk yanıt sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma ve kardiyak debide azalmadır. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise yüksek kardiyak debi ile vazoplejinin ön planda olduğu septik şok görülür (33). Sepsise karşı yaşa dayalı fizyolojik yanıtlar farklılık göstermesine rağmen ECMO

yenidoğan ve pediatrik popülasyondaki sıvı ve katekolamin tedavisine dirençli septik şokta sağkalım olasılığını arttırdığı saptanmıştır (32). Bu bulgulara rağmen henüz septik şoklu hastalarda uygulanan ECMO için optimal mod ya da kanülasyon tekniği tanımlanmamıştır. Çoğu merkez maksimum tedaviye rağmen, refrakter şok veya PaO₂<40 mmHg olmasını ECMO desteği için endikasyon olarak görmektedir. VA-ECMO dirençli kardiyak disfonksiyon ve dolaşım yetersizliği ile birlikte mikrosirkülatuar disfonksiyon gelişen ciddi septik şok hastalarında değerli bir tedavi seçeneği olabilir (34). VV-ECMO uygulaması sırasında görülebilen dirençli hipotansiyon dopamin/dobutamin veya epinefrin/norepinefrin ile tedavi edilebilir (32). VA-ECMO kullanıldığında inotrop gereksinimi daha az olabilir. VV-ECMO koronerlerde daha iyi oksijenizasyon sağlayarak kardiyak fonksiyonları iyileştirir (31). Hastanın doğal kardiyak fonksiyonlarının devamına izin verir. Bunun aksine VA-ECMO kullanıldığında kalp kasında geçici iskemiye bağlı olarak 'stunning' gelişebilir ve kontraktıl fonksiyonu bozulabilir; hayatı tehdit edici aritmiler gelişebilir (35).

Sepsise bağlı kardiyomiyosit ve böbrek tübüler hücrelerinin hasar düzeyleri ile ölüm oranları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (36). Sepsisin tetiklediği myokardiyal disfonksiyonda miyosit hücre ölümü nadirdir, ancak sepsisin indüklediği fokal mitokondriyal hasar görülebilir. Sepsiste görülen organ hasarı potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Enfeksiyon kontrolü ve konak bağışıklığını artırmak mortaliteyi azaltabilir. ECMO ile yeterli doku oksijenizasyonu ve hemodinamik destek sağlanarak enfeksiyon kontrolü için de zaman kazanmak sözkonusu olabilir. ECMO organ fonksiyonlarını desteklemesinin yanısıra renal replasman tedavisiyle hemofiltrasyon ve hemodiyaliz olanağı da sağladığından PAMPs, DAMPs ve sitokinleri vücuttan uzaklaştırarak organ fonksiyonlarının korunmasına ve desteklenmesine katkıda bulunur (5,37).

Sonuç

ECMO uygulaması ile sepsis ve/veya septik şoktaki hastaların kalp ve akciğer gibi organları dinlendirilirken, tüm homeostazis de eş zamanlı desteklenerek diğer

organlar da (böbrekler gibi) korunmaktadır. Organizmanın homeostazisinin yeterli doku oksijenasyonu ve hemodinamik destek ile sağlanması, söz konusu organların iyileşmeleri için ve ek olarak enfeksiyon kontrolü için zaman kazanmamızı sağlamaktadır. Öte yandan, sepsis hastalarının tedavisinde ECMO kullanımı ile ilgili evrensel kriterler hala mevcut değildir. ECMO'nun başlangıç zamanı, kullanılacak yöntemlerle ilişkili komplikasyonlar ve hayatta kalma olasılığıyla ilgili bilgi

veren daha fazla randomize klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Sonuç olarak, eğer kullanılan ventilasyon stratejileri, intravenöz sıvı ve vazokonstriktör kullanımına rağmen hedefe yönelik tedavi parametreleri tutturulamıyor ve dokulara yeterli oksijen sunumu sağlanamıyorsa şiddetli sepsis veya septik şok hastalarında ECMO tedavisi akla getirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S109-16.
2. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381(9868):774-5.
3. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013;13(3):260-8.
4. Artenstein AW, Higgins TL, Opal SM. Sepsis and Scientific Revolutions. *Crit Care Med* 2013;41(12):2770-2.
5. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. *Crit Care Med* 2009;37(1):291-304.
6. Cinel I, Oral U. Sepsiste patojenik mekanizmalar. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2003;1(4):15-28.
7. Cinel IR, Nanda RP, Dellinger. Cardiac dysfunction in septic shock. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine: Springer Berlin Heidelberg*; 2008. p. 43-54.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
9. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(4):345-52.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.
11. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98-104.
12. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(9):1825-31.
13. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013;41(3):791-9.
14. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2(7511):319-23.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):818-24.
16. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(8):795-804.
17. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales HS, Saenz G, Moseinco M, et al. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29(11):1936-42.
18. Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG; National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators. The value of positive end-expiratory pressure and Fio(2) criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011;39(9):2025-30.
19. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38(10):1573-82.
20. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009;111(4):826-35.
21. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013;39(5):847-56.
22. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1351-63.
23. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, Marsh MJ, Murdoch IA, Paul T, et al. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997;349(9050):466-9.
24. Stewart DL, Dela Cruz TV, Ziegler C, Goldsmith LJ. The use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with gram-negative or viral sepsis. *Perfusion* 1997;12(1):3-8.
25. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302(17):1888-95.
26. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011;15(6):243.
27. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009 Feb;37(2):666-88.
28. McCune S, Short BL, Miller MK, Lotze A, Anderson KD. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in neonates with septic shock. *J Pediatr Surg* 1990;25(5):479-82.

29. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(3):419-425; discussion 425-7.
30. Meyer DM, Jessen ME, Eberhart RC. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation complicated by sepsis. Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1995;59(4):975-80.
31. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, Turner MD, Ward AN, Davenport DL, et al. Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):63-7.
32. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37(2):666-88.
33. Maclaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(5):447-51.
34. Brechot N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013;41(7):1616-26.
35. Priddy CM, Kajimoto M, Ledee DR, Bouchard B, Isern N, Olson AK, et al. Myocardial oxidative metabolism and protein synthesis during mechanical circulatory support by extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304(3):H406-14.
36. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):509-17.
37. Yimin H, Wenkui Y, Jialiang S, Qiyi C, Juanhong S, Zhiliang L, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on renal inflammatory cytokines during extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model. *J Cardiothorac Surg* 2013;8(1):113.